



Docket No. 38534/GM/CB

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Assignors : Maurizio SELVA, Pietro TUNDO
Assignee : CONSORZIO INTERUNIVERSITARIO NAZIONALE
"LA CHIMICA PER L'AMBIENTE"
Serial No. : 10/734,208
Filed : December 15 , 2003
For : "SYNTHESIS OF MONO-N-SUBSTITUTED FUNCTIONALIZED
ANILINES"
Group No. : 1614
Examiner : still unknown

Hon.
Commissioner for Patents
Mail Stop Patent Application
U.S.A.

Dear Sirs,

Under the provision of 35 U.S.C. 119 and 37 C.F.R. 1.55(a), the Application hereby claims the rights of priority based on Italian Patent Application:

- No. PD2002A000325 filed on December 18, 2002.

A Certified Copy of said Italian Application is attached hereto.

Respectfully submitted

Guido MODIANO
(Reg. No. 19,928)

Milan, Italy
April 20, 2004

US S.N. 10/734,208

MODULARIO
I.C.A. - 101



Mod. C.E. - 1-4-7

Ministero delle Attività Produttive

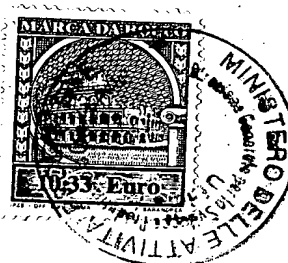
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N. PD2002 A 000325

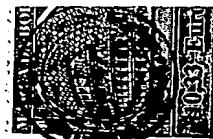


*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

08 GEN. 2004

Roma, li

IL DIRIGENTE
Paolo Pansa
Dr.ssa Pansa Giuliano



A. RICHIEDENTE (I)
1) Denominazione CONSORZIO INTERUNIVERSITARIO NAZIONALE "LA CHIMICA PER L'AMBIENTE" CO
Residenza VENEZIA codice 02716480278
2) Denominazione _____
Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.
cognome e nome BACCHIN ALBERTO ed altri cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza Dr. MODIANO & ASSOCIATI SpA
via PIAZZALE STAZIONE n. 8 città PADOVA cap 35131 (prov) PD

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario vedi sopra
via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO classe proposta (sez/cl/sci) C07c gruppo/sottogruppo _____
"SINTESI DI ANILINE FUNZIONALIZZATE MONO-N-SOSTITUITE"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒ SE ISTANZA: DATA _____ / _____ / _____ N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI cognome nome
1) SELVA MAURIZIO 3) _____
2) TUNDO PIETRO 4) _____

F. PRIORITÀ
nazione o organizzazione tipo di priorità numero di domanda data di deposito allegato S/R
1) nessuna _____
2) _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione _____

H. ANNOTAZIONI SPECIALI
nessuna

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA
N. es.
Doc. 1) 2 PROV n. pag. 22 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 2) = PROV n. tav. = disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare
Doc. 3) 0 RR lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
Doc. 4) - RIS designazione inventore
Doc. 5) - RIS documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6) - RIS autorizzazione o atto di cessione
Doc. 7) - nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale Euro DUECENTONOVANTUNO/80 obbligatorio
COMPILATO IL 18 12 2002 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) Ing. Alberto BACCHIN
CONTINUA SINO no
DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SINO no

CAMERA DI COMMERCIO INDUSTRIA ARTIGIANATO E AGRICOLTURA DI PADOVA codice 28

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA PD 2002 A 000325 Reg. A
L'anno: DUENTMILADUE, il giorno DICIOTTO, del mese di DICEMBRE

Il (I) richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. _____ fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.
I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE IL RAPPRESENTANTE PUR INFORMATO DELLA CIRCOLARE N. 423
DEL 01/03/2001, EFFETTUA IL DEPOSITO CON RISERVA DI LETTERA DI INCARICO.

IL DEPOSITANTE
Alberto Bacchin



Salerni Norma
L'UFFICIALE ROGANTE
Salerni

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO COMANDA

REG. A

DATA DI DEPOSITO 18/12/2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

PD 2002 A 000 325

D. TITOLO

"SINTESI DI ANILINE FUNZIONALIZZATE MONO-N-SOSTITUITE"

L. RIASSUNTO

Il presente trovato riguarda un processo per la sintesi diretta e selettiva di aniline funzionalizzate mono-N-sostituite attraverso l'utilizzo di agenti alchilanti selezionati dalla classe dei carbonati organici preferibilmente di tipo dialchilico, dibenzilico e diallilico, in presenza di adatti catalizzatori chimicamente riconducibili alla classe degli alluminosilicati

M. DISEGNO



PD 2002 A000325

P 22595

"SINTESI DI ANILINE FUNZIONALIZZATE MONO-N-SOSTITUITE"

A nome: CONSORZIO INTERUNIVERSITARIO NAZIONALE

"LA CHIMICA PER L'AMBIENTE"

Con sede a VENEZIA

Inventori designati: 1) Signor SELVA Maurizio

2) Signor TUNDO Pietro

DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda la sintesi di aniline mono-N-sostituite e variamente funzionalizzate sul nucleo aromatico.

La preparazione di ammine aromatiche secondarie riveste un ruolo primario in numerosi processi sintetici.

In particolare, i composti che risultano dall'introduzione sull'atomo di azoto anilिनico di radicali alchilici, alchenilici e benzilici sono noti per la loro importanza nella sintesi di composti farmaceutici così come nell'industria dei coloranti.

Tali prodotti vengono usualmente ottenuti per reazione diretta di aniline primarie con alogenuri alchilici o dialchilsolfati, ed alogenuri di allile e benzile, ben noti nell'ambito chimico per tale utilizzo.

Vi erano tuttavia dei casi in cui tale processo comportava notevoli difficoltà.

In modo particolare, si fa qui riferimento al caso in cui le aniline di partenza fossero già funzionalizzate (ad esempio direttamente sul nucleo benzenico) con gruppi chimici quali l'idrossile, il carbossile e il carbossiamminico che per le loro reattività risultano essere potenzialmente interferenti.



Dr. Ing. ALBERTO BACCHIN
Ordine Nazionale dei Consulenti
in Proprietà Industriale
- No. 43 -

Ad esempio, l'alchilazione diretta di molecole quali gli amminofenoli, gli amminobenzil alcoli, gli acidi amminobenzoici e le amminobenzammidi, portava all'ottenimento non voluto di alte percentuali di prodotto N,N-dialchilato (si vedano a riguardo i) Gibson, M.S.; The chemistry of the amino group 1968, capitolo 2, pagine 45-62; ii) WO 9112000, e iii) Kalgutkar et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 4800), se non addirittura anche ad una alchilazione non selettiva di altri atomi potenzialmente interferenti.

In tal senso, un'alchilazione che avesse coinvolto le molecole sopra elencate caratterizzate dalla presenza di un ossigeno nucleofilo, avrebbe portato a sottoprodotti N,O-dialchilati in percentuali finali diverse in funzione delle condizioni di reazione adottate. (Yun, H. S. Chem. Abstr. 1974, 83, 42952).

Questo, oltre a ridurre la resa complessiva nel prodotto voluto, richiede lunghe e costose procedure di purificazione.

Per ridurre al minimo l'incidenza di tali reazioni parassite, sono state individuate vie sintetiche alternative che si basano per esempio sull'amminazione riduttiva delle aniline utilizzando formaldeide o metil esteri (Krishnamurthy, S. Tetrahedron Letts. 1982, 3315), sull'idrolisi di derivati benzossazolici (Sakurai, T.; Yamada, S.; Inoue, H. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1986, 59, 2666), oppure su metodiche per la O-dealchilazione selettiva (Guo, Z.; Ramirez, J.; Li, J.; Wang, P. G. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 3726).

Tali metodiche indirette comportano solitamente rese inferiori a processi equivalenti diretti e soprattutto, condizioni di reazione (in particolar modo di temperatura e di pressione) spesso drastiche ed incompatibili con eventuali gruppi funzionali labili.

Infine, nonostante gli sforzi fatti anche a livello del reperimento (non



sempre facile) delle materie di partenza, il problema della N,N-dialchilazione non è stato comunque risolto (si vedano a riguardo EP-A-0855386, JP 52071424 e JP 2000095740).

In secondo luogo, bisogna anche ricordare come durante l'ultimo decennio il problema del possibile impatto ambientale sia diventato un fattore determinante per valutare l'applicabilità dei nuovi processi industriali e per l'eventuale modifica di quelli già esistenti.

In questo senso, gli agenti alchilanti convenzionalmente utilizzati (come i già citati alogenuri di alchile e i dialchilsolfati, ed alogenuri allilici e benzilici) sono purtroppo noti anche per la loro notevole tossicità e per le condizioni particolari che bisogna adottare per il loro impiego.

Al fine di superare le problematiche appena evidenziate dell'arte nota, compito della presente invenzione è quello di trovare un processo generale che consenta mediante l'introduzione selettiva di un gruppo alchilico, allilico o benzilico all'atomo di azoto di una anilina primaria funzionalizzata all'anello aromatico, la preparazione della corrispondente ammina aromatica secondaria.

In particolare, tra gli scopi che si sono perseguiti si possono qui ricordare:

ottenere un processo sintetico diretto che porti alla mono-N-sostituzione di aniline funzionalizzate evitando prodotti di N,N-disostituzione (dialchil, diallil, o dibenzilderivati);

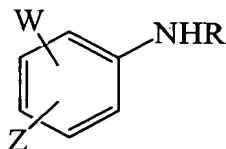
fornire un processo diretto e chemoselettivo di mono-N-sostituzione per l'atomo di azoto di aniline funzionalizzate con gruppi potenzialmente in grado di interferire con detto processo;

fornire una metodica sintetica diretta e selettiva di mono-N-sostituzione all'atomo di azoto di aniline funzionalizzate che risulti nel suo complesso



ecocompatibile.

Questi e altri scopi vengono raggiunti da un processo per la sintesi diretta di aniline mono-N-sostituite di formula generale (I)



(I)

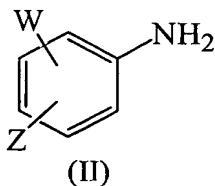
in cui

R indica una catena carboniosa satura lineare o ramificata, preferibilmente comprendente da 1 a 7 atomi di carbonio, una catena carboniosa insatura con il doppio legame carbonio-carbonio anche in posizione allilica (2,3) rispetto all'atomo di azoto delle ammine (I), comprendente da 3 a 7 atomi di carbonio, o un gruppo benzilico o benzilico sostituito all'anello aromatico con radicali metile ed etile;

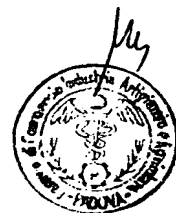
W è selezionato dal gruppo comprendente -H, -OH, -CH₂OH, -COOH e -CONH₂ e può essere posizionato in orto, meta o para rispetto all'atomo di carbonio recante l'atomo di azoto;

Z è selezionato dal gruppo comprendente -H, -alogeno, -alchile, -alcossi, -NO₂ e -CN; a condizione che W e Z non siano contemporaneamente H,

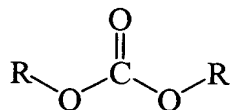
detto processo comprendente la fase di far reagire in presenza di un solvente un composto di formula generale (II):



in cui W e Z sono definiti come sopra,



con un carbonato organico selezionato tra il gruppo di composti di formula

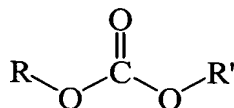


generale (III)

(III)

dove R è definito come sopra,

e (IV)



(IV)

dove R' è selezionato dal gruppo comprendente $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$ - con $n \geq 2$ e radicali alchilici lineari o ramificati (dove tali radicali hanno in particolare almeno tre atomi di carbonio), in presenza di una faujasite selezionata dal gruppo comprendente X- faujasite scambiata con metalli alcalini e Y- faujasite scambiata con metalli alcalini.

Esempi preferiti di gruppi R secondo la presente invenzione sono metile, etile, allile e benzile.

Ancora più preferibilmente R è metile ed etile.

Il termine "alchile" usato nel contesto della presente invenzione indica una catena satura lineare o ramificata comprendente da 1 a 7 atomi di carbonio.

Il termine "alcossi" usato nel contesto della presente invenzione indica una catena satura lineare o ramificata unita al nucleo anilिनico attraverso un ponte ossigeno.

Preferibilmente, il radicale alcossi comprende da 1 a 5 atomi di carbonio. Esempi preferiti sono metossi, etossi, propossi.

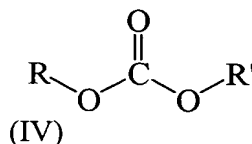


Secondo la presente invenzione, la reazione in esame viene condotta mettendo a contatto il substrato anilिनico, il carbonato organico e la faujasite.

I composti (II) sono stati fatti reagire con il carbonato organico in presenza di faujasite ad una temperatura compresa tra 70°C e 190°C, preferibilmente compresa tra 90°C e 150°C e ancora più preferibilmente compresa tra i 70°C e i 90°C nel caso si utilizzi il dimetilcarbonato, tra i 70°C e i 130°C nel caso si utilizzi il dietilcarbonato, il diallilcarbonato e il dibenzilcarbonato e sopra i 130° nel caso si utilizzino i carbonati asimmetrici di formula (IV).

Inoltre, il processo che viene qui fornito permette il raggiungimento di tutti gli scopi prefissati anche a pressione atmosferica ma questo non vieta la possibilità di condurre la reazione di alchilazione in un'autoclave nel caso le temperature adottate lo necessitino.

Nel caso specifico delle reazioni di metilazione ed etilazione, qualora siano richieste temperature superiori ai punti di ebollizione degli agenti alchilanti (DMC: 90°C; DEC: 126°C), la reazione è comunque eseguibile a pressione atmosferica con l'impiego di carbonati asimmetrici di formula generale (IV):



dove R' è una catena alchilica avente 3 o più atomi di carbonio oppure una catena ossimetilenica del tipo CH₃(OCH₂CH₂)_n- con n ≥ 2.

I derivati ossimetilenici sono preferibili sia per la loro più semplice sintesi che per la bassa tensione di vapore, che ne consente l'uso in un più ampio range di temperatura.



In particolar modo, esempi preferiti di carbonati di formula (IV) sono il 2-(2-metossietossi)etil-metilcarbonato (di formula $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCO}_2\text{Me}$) e il 2-(2-metossietossi)etil-etilcarbonato (di formula $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCO}_2\text{Et}$).

La temperatura preferita di utilizzo dei carbonati di formula (IV) è compresa tra 130° e 190°C .

Indipendentemente dalle condizioni di temperatura e pressione adottate, si è verificato che la reazione giunge solitamente a completamento dopo un tempo variabile tra le 3 e le 30 ore.

Nel caso in cui si volessero utilizzare come substrati dei derivati anilinici facilmente degradabili in conseguenza di fenomeni idrolitici o ossidativi, la presente invenzione utilizza vantaggiosamente un'atmosfera modificata, per esempio attraverso l'utilizzo di gas inerti quali azoto e argon.

Generalmente, gli stessi carbonati organici (III) o (IV) utilizzati, se aggiunti in eccesso rispetto al substrato organico (II) sono perfettamente in grado di svolgere anche la funzione di solventi.

Si è verificato pertanto che il rapporto molare di utilizzo di detti agenti alchilanti rispetto alla quantità di substrato anilinico, può efficacemente variare tra il 10:1 e il 50:1 e preferibilmente tra il 25:1 e il 35:1.

Tuttavia, nei casi in cui il substrato presenti un coefficiente di solubilità troppo basso in questi solventi, si può ricorrere all'utilizzo di co-solventi tra cui vengono qui ricordati i dimetil eteri derivati dai glicoli e più in particolare l'1,2-dimetossietano (DME) e il triglime (etere dimetilico del glicole trietilenico).

Queste sostanze opzionali vengono utilizzate in miscela con i carbonati (III) o (IV) e in quantità comprese tra [carbonato/co-solvente] 1:1 e 1:5 (v/v).

Come sopra evidenziato, la presente invenzione fornisce un processo in cui



le condizioni di reazione, in particolare per quanto riguarda la temperatura, sono particolarmente blande, aspetto che costituisce un vantaggio notevole.

L'ottenimento di alte rese ed eccellente chemoselettività anche in queste blande condizioni è stato qui ottenuto principalmente attraverso l'uso combinato dei carbonati di cui si è appena parlato, e delle faujasiti.

Quest'ultima classe di composti indica dei solidi di tipo alluminosilicato che per loro struttura, possono contenere diversi tipi di ioni di metalli alcalini, alcalino-terrosi e/o di transizione.

Preferibilmente, secondo la presente invenzione vengono utilizzate con funzione di catalizzatori le X-faujasiti e le Y-faujasiti entrambe scambiate con i metalli alcalini e, ancora più preferibilmente le Y-faujasiti scambiate con sodio.

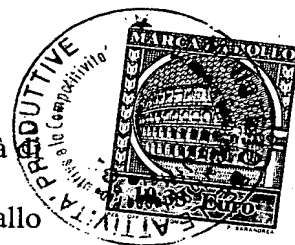
Per quanto concerne le quantità in cui vengono utilizzate, si è verificato che è possibile variare notevolmente le percentuali mantenendole però all'interno di un intervallo compreso tra [rapporto in peso: Y-faujasite / substrato anilिनico] 1:10 e 3:1 e più preferibilmente tra 1: 1.5 e 1 : 1.

Ulteriori caratteristiche e vantaggi del processo secondo la presente invenzione, risulteranno maggiormente evidenti dalla descrizione di alcune forme realizzative preferite ma non esclusive.

Esempi.

Nelle prove sperimentali condotte che sono state qui riportate, la quantità substrato organico (anilina funzionalizzata) è stata fatta variare in un intervallo compreso tra gli 0.5g e i 10g, preferibilmente pari a 1g.

Gli esempi da 1 a 7 e 12 si riferiscono a reazioni condotte in palloni di reazione convenzionali e a pressione atmosferica, mentre gli esempi da 8 a 11 riguardano processi condotti in autoclave.



Esempio 1

N-metil-p-Amminofenolo.

Il p-Amminofenolo (1g) viene disciolto in una miscela costituita da dimetilcarbonato (d'ora in poi indicato con DMC) (10ml) e DME (35ml).

Alla miscela così ottenuta si aggiunge la NaY-faujasite (1 g) e si procede a scaldare fino a 90°C.

La reazione, che viene monitorata attraverso gas cromatografia eventualmente accoppiata alla spettrometria di massa, giunge a completamento dopo 7 ore fornendo una conversione praticamente quantitativa.

A questo punto il catalizzatore solido viene eliminato tramite filtrazione e il prodotto monometilato può essere così recuperato.

L'analisi strumentale successiva all'evaporazione del solvente ha fornito un valore di selettività per il prodotto N-monometilato pari al 99% e una resa totale pari al 91%.

Esempio 2

N-metil-o-Amminofenolo

L'o-Amminofenolo (1g) viene disciolto in DMC puro (30ml).

In questo caso non viene aggiunto nessun co-solvente.

Alla miscela così ottenuta si aggiunge la NaY-faujasite (1 g) e si procede a scaldare fino a 90°C.

La reazione, che viene monitorata attraverso la gas cromatografia eventualmente accoppiata alla spettrometria di massa, giunge a completamento dopo 3 ore fornendo una conversione praticamente quantitativa.

A questo punto il catalizzatore solido viene eliminato tramite filtrazione e il prodotto monometilato può essere così recuperato.



Dall'analisi strumentale successiva all'evaporazione del solvente si è ricavata una resa totale pari al 99% di prodotto N-monometilato.

Esempio 2a

Viene ripetuta la metodica dell'esempio 2 dove però in questo caso la quantità di NaY-faujasite viene limitata a 1/10 della quantità di o-Amminofenolo (sempre 1g).

La reazione giunge a completamento dopo 38 ore fornendo una resa totale pari al 93% di prodotto N-monometilato.

Esempio 3

N-metil-m-Amminofenolo

Una miscela di m-Amminofenolo (1g) in DMC (30ml) viene preparata secondo la metodica illustrata nell'esempio 1 senza ricorrere a co-solventi.

In questo caso, la NaY-faujasite viene aggiunta in quantità equiponderale rispetto al m-Amminofenolo.

La reazione viene condotta per 7 ore.

La resa di N-metil-m-Amminofenolo è pari all'89%.

Esempio 3a

La reazione dell'esempio 3 viene riprodotta sempre a partire da m-Amminofenolo (1g), ma in questo caso la quantità di NaY-faujasite è 1/10 rispetto al substrato aromatico.

Il tempo necessario affinché la reazione giunga a completamento è di 42 ore ma la resa finale rimane comunque elevata e più precisamente pari al 92%.

Esempio 4

N-metil-p-Amminobenzyl alcohol

Il p-Amminobenzyl alcohol (1g) viene disciolto in DMC



puro (30ml).

Alla miscela così ottenuta si aggiunge la NaY-faujasite (1 g) e si procede a scaldare fino a 90°C.

La reazione, che viene monitorata attraverso la gas cromatografia eventualmente accoppiata alla spettrometria di massa, giunge a completamento dopo 8 ore.

La selettività di mono-N-metilazione è del 94%.

Il catalizzatore solido (NaY-faujasite) viene sempre eliminato tramite filtrazione.

Il prodotto viene recuperato dopo purificazione condotta con cromatografia flash (eluente: acetato d'etile/etere di petrolio, 1:4 v/v).

La resa finale sul N-metil-p-Amminobenzyl alcohol risulta pari al 77%,

Esempio 5

N-metil-o-Amminobenzyl alcol

Una miscela di o-Amminobenzyl alcohol (1g) in DMC (30ml) viene preparata secondo la metodica illustrata nell'esempio 1.

I due composti vengono fatti reagire in presenza della NaY-faujasite (1 g) per 12 ore nelle condizioni riportate negli esempi precedenti.

La resa sul prodotto del titolo isolato è pari al 92%.

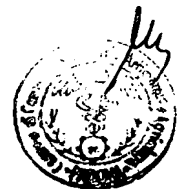
La selettività di mono-N-metilazione è del 99%.

Esempio 6

N-metil-p-Amminobenzammide

Secondo la metodica illustrata nell'esempio 1, la p-Amminobenzammide (1g) viene fatta reagire con il DMC (50ml) che funge anche da solvente.

Dopo 24 ore, la reazione è a completamento con selettività di mono-N-



metilazione del 93%.

Si procede al recupero del prodotto metilato attraverso cromatografia flash su colonna (eluente: acetato d'etile/etere di petrolio, 1:4 v/v), la resa finale è pari all'86%.

Esempio 7

N-metil-o-Amminobenzammide

Il protocollo dell'esempio 6 viene ora ripetuto tranne che la quantità di DMC viene leggermente diminuita (30ml).

La reazione viene protratta per 22 ore portando a una resa dopo purificazione pari al 91%.

Esempio 8

Acido N-metil-p-Amminobenzoico

Viene preparata una soluzione di acido p-Amminobenzoico (1g) in DMC (30ml) a cui viene quindi aggiunta la NaY-faujasite secondo il protocollo dell'esempio 1.

Contrariamente agli esempi precedenti però, in questo caso la temperatura a cui viene portata la miscela è di 130°C e pertanto la reazione va condotta in autoclave (si ricorda a riguardo che la temperatura di ebollizione del DMC è 90°C).

Dopo 9 ore si procede a recuperare il grezzo di reazione e a purificarlo tramite cromatografia flash su colonna (eluente: acetato d'etile/etere di petrolio, 1:4 v/v).

La resa sul prodotto isolato di mono-N-metilazione è pari al 74%

Esempio 9

Acido N-metil-o-Amminobenzoico



Viene ripetuto il protocollo dell'esempio 8 tranne che la temperatura a cui viene condotta la reazione è di 150°C.

Dopo 5 ore si procede a recuperare il prodotto ottenendo una resa pari all'83%.

Esempio 10

N-metil-o-Amminobenzoato di etile

In maniera concorde a quanto fatto nell'esempio 8, l'etile o-Amminobenzoato (1g) viene fatto reagire in autoclave a 150°C con il DMC (30ml) e, ovviamente, in presenza del catalizzatore solido.

Dopo 8 ore, l'analisi di un campione attraverso gas cromatografia conferma che l'unico prodotto della reazione è l'N-metil-o-Amminobenzoato di etile (resa calcolata sul cromatogramma pari al 65%) mentre non vi sono tracce del prodotto derivante dalla possibile transesterificazione dell'etile con il metile (che avrebbe fornito l' N-metil-o-Amminobenzoato di metile).

Esempio 11

N-etil-o-Amminobenzoato di metile

Viene qui riprodotta la reazione di alchilazione dell'esempio precedente, sostituendo però il DMC con il dietilcarbonato (30ml) mentre il substrato rimane l'o-Amminobenzoato (1g).

Dopo 8 ore, l'analisi di un campione attraverso gas cromatografia conferma che l'unico prodotto della reazione è l'N-etil-o-Amminobenzoato di metile (resa al momento dell'analisi calcolata sul cromatogramma pari al 23%) mentre non vi sono tracce del prodotto derivante dalla possibile transesterificazione dell'etile con il metile (che avrebbe fornito l' N-etil-o-Amminobenzoato di etile).

Esempio 12



Acido N-metil-o-Amminobenzoico

L'acido o-Amminobenzoico (1g) viene disciolto in una miscela costituita da trietilene glicol dimetil etere (triglime, 15 ml) e 2-(2-metossietossi)etil-metilcarbonato ($\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCO}_2\text{CH}_3$, 7 ml).

Alla miscela si aggiunge la NaY-faujasite (1 g) e si procede a scaldare sino a 150 °C, a pressione atmosferica, in presenza di gas inerte.

Dopo 12 ore, la reazione è completa: l'analisi gas-cromatografica indica il prodotto di mono-N-metilazione al 93%.

Esempio 13

Acido N-etil-o-Amminobenzoico

L'acido o-Amminobenzoico (1g) viene disciolto in una miscela costituita da trietilene glicol diemetil etere (triglime, 15 ml) e 2-(2-metossietossi)etil-etilcarbonato [$\text{Me}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCO}_2\text{Et}$, 7 ml].

Alla miscela si aggiunge la NaY-faujasite (1 g) e si procede a scaldare sino a 150 °C, a pressione atmosferica, in presenza di gas inerte.

Dopo 18 ore, la conversione è dell'87%: l'analisi gas-cromatografica indica una selettività di mono-N-etilazione del 97%.

Un aspetto di notevole importanza che emerge dagli esempi riportati (in particolare dagli esempi 1-8) è come la presente invenzione consenta l'utilizzo di carbonati organici mantenendo al contempo temperature di reazione decisamente inferiori a quelle riportate nell'arte nota (Trotta, F.; Tundo, P.; Moraglio, G.; J. Org. Chem. 1987, 52, 1300).

I vantaggi derivanti dall'adozione di basse temperature sono numerosi e ben noti a chiunque lavori in questo campo.

Tra questi si vogliono comunque ricordare la possibilità di utilizzare



substrati sensibili alla degradazione termica e soprattutto poter utilizzare carbonati organici relativamente leggeri (i cui punti di ebollizione sono generalmente inferiori ai 130°C) nella veste di solventi senza dover necessariamente ricorrere alle autoclavi.

Shieh W.-C. et al. hanno riportato (Shieh, W.-C.; Dell, S.; Repic, O. Org. Lett. 2001. 3, 4279 e J. Org. Chem. 2002, 67, 2188) che il DMC può essere efficacemente utilizzato come agente alchilante a basse temperature solo in sporadici casi e, comunque, o aggiungendo una base forte non nucleofila (come il DBU) come catalizzatore o innescando la reazione con microonde.

La letteratura chimica riporta inoltre che catalizzatori basici o acidi possono pesantemente modificare la selettività delle reazioni di alchilazione che sfruttino i dialchilcarbonati.

A conferma di quanto descritto nell'arte nota, si riporta il seguente esempio.

Esempio 14 (comparativo)

Si scioglie del p-Amminofenolo (1g) viene disciolto in una miscela costituita da dimetilcarbonato (10ml) e dimetilformammide (15ml).

Alla soluzione così ottenuta si aggiunge come catalizzatore del carbonato di potassio (2 equivalenti per ogni equivalente di p-Amminofenolo) e si procede a scaldare fino a 125°C.

Dopo 5 ore, tramite analisi strumentale di un campione della miscela si è verificato che la conversione era del 77% ma anche che la reazione non aveva portato a un unico prodotto.

In particolare, si sono identificati il prodotto N,O-dimetilato (22%), il prodotto O-monometilato (23%), il prodotto N,N,O-trimetilato (18%), l'uretano ulteriormente O-metilato (p- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{NHCO}_2\text{CH}_3$, 6%) e l'uretano N,O-



dimetilato (8%).

Da quanto riportato in letteratura, è ragionevole credere che la stessa mancanza di selettività evidenziata nell'esempio 14 si possa ritrovare anche nel caso in cui il substrato di partenza fosse costituito da amminobenzammidi o da acidi amminobenzoici.

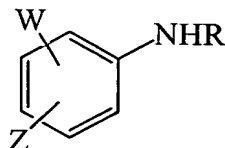
Pertanto, appare ora chiaro come la combinazione secondo la presente invenzione tra carbonati organici [(III) o (IV)] e faujasiti come catalizzatori permetta di operare a basse temperature pur mantenendo e spesso anche migliorando, le rese e soprattutto la selettività di processi equivalenti già noti.



Dr. Ing. ALBERTO BACCINI
Ordine Nazionale dei Chimici
in Proprietà Industriale
— No. 43 —

RIVENDICAZIONI

- 1) Processo per la sintesi diretta di aniline mono-N-sostituite di



formula generale (I)

(I)

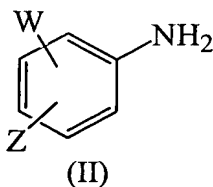
in cui

R indica una catena carboniosa satura lineare o ramificata, preferibilmente comprendente da 1 a 7 atomi di carbonio, una catena carboniosa insatura con il doppio legame carbonio-carbonio anche in posizione allilica (2,3) rispetto all'atomo di azoto delle ammine (I), comprendente da 3 a 7 atomi di carbonio, o un gruppo benzilico o benzilico sostituito all'anello aromatico con radicali metile ed etile;

W è selezionato dal gruppo comprendente -H, -OH, -CH₂OH, -COOH e -CONH₂ e può essere posizionato in orto, meta o para rispetto all'atomo di carbonio recante l'atomo di azoto;

Z è selezionato dal gruppo comprendente -H, -alogeno, -alchile, -alcossi, -NO₂ e -CN; a condizione che W e Z non siano contemporaneamente H,

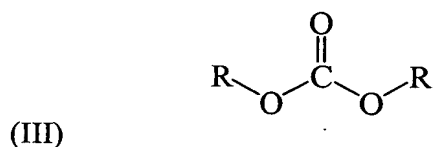
detto processo comprendente la fase di far reagire in presenza di un solvente un composto di formula generale (II):



in cui W e Z sono definiti come sopra,

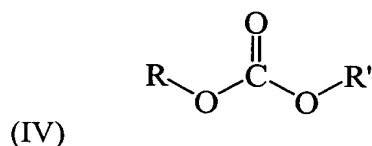


con un carbonato organico selezionato tra il gruppo di composti di formula generale (III)



dove R è definito come sopra,

e (IV)



dove R' è selezionato dal gruppo comprendente $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-$ con $n \geq 2$ e radicali alchilici lineari o ramificati aventi almeno tre atomi di carbonio;

in presenza di una faujasite selezionata dal gruppo comprendente X-faujasite scambiata con metalli alcalini e Y-faujasite scambiata con metalli alcalini.

2) Processo secondo la rivendicazione 1, dove il carbonato organico ha formula generale (III).

3) Processo secondo la rivendicazione 1, dove il carbonato organico ha formula generale (IV).

4) Processo secondo le rivendicazioni da 1 a 3, dove il radicale R è selezionato dal gruppo consistente di metile, etile, allile e benzile.

5) Processo secondo la rivendicazione 1, dove detta faujasite è presente in quantità compresa fra 1:10 e 3:1 rispetto al composto di formula (I).

6) Processo secondo la rivendicazione 5, dove detta faujasite è



presente in quantità compresa fra 1:1.5 e 1:1 rispetto al composto di formula (I).

7) Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, dove detta faujasite è la Y-faujasite scambiata con sodio.

8) Processo secondo la rivendicazione 1, dove detto carbonato organico è il dimetilcarbonato.

9) Processo secondo la rivendicazione 1, dove detto carbonato organico è il dietilcarbonato.

10) Processo secondo la rivendicazione 1, dove detto carbonato organico è il diallilcarbonato.

11) Processo secondo la rivendicazione 1, dove detto carbonato organico è il dibenzilcarbonato.

12) Processo secondo la rivendicazione 1, dove detto carbonato organico è il 2-(2-metossietossi)etil-metilcarbonato.

13) Processo secondo la rivendicazione 1, dove detto carbonato organico è il 2-(2-metossietossi)etil-etilcarbonato.

14) Processo secondo la rivendicazione 1, dove il carbonato organico è presente in quantità compresa tra 10:1 e 50:1 rispetto al composto di formula (I).

15) Processo secondo la rivendicazione 1, dove detta fase viene condotta ad una temperatura compresa fra 70°C e 190°C.

16) Processo secondo la rivendicazione 15, dove detta temperatura è compresa fra 90°C e 150°C.

17) Processo secondo la rivendicazione 8, dove detta fase viene condotta ad una temperatura compresa fra 70°C e 90°C.



18) Processo secondo la rivendicazione 9, dove detta fase viene condotta ad una temperatura compresa fra 70°C e 130°C.

19) Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 10 e 11, dove detta fase viene condotta ad una temperatura compresa tra i 130°C e i 190°C.

20) Processo secondo la rivendicazione 1, dove detta fase viene condotta a pressione atmosferica.

21) Processo secondo la rivendicazione 1, dove detta fase viene condotta in autoclave.

22) Processo secondo la rivendicazione 1, dove detta fase viene condotta in atmosfera modificata attraverso l'aggiunta di un gas inerte selezionato dal gruppo consistente di azoto e argon.

23) Processo secondo la rivendicazione 1, dove detto solvente è selezionato dal gruppo consistente di:

detto carbonato organico,

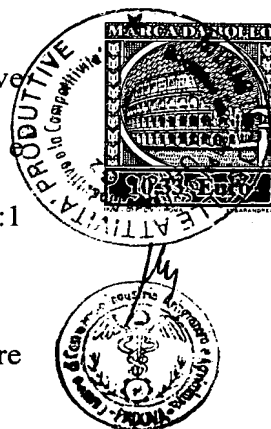
un co-solvente, e

loro miscele.

24) Processo secondo la rivendicazione 23, dove detto co-solvente è selezionato dal gruppo comprendente 1,2-dimetossietano, etere dimetilico del glicole trietilenico e loro miscele.

25) Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 23 e 24, dove detto solvente è una miscela dello stesso carbonato organico e di un co-solvente detto co-solvente è preferibilmente presente in quantità compresa tra 1:1 e 5:1 rispetto al carbonato organico.

26) Uso di faujasiti scambiate con metalli alcalini per catalizzare reazioni di mono-N-sostituzione di aniline funzionalizzate.



Dr. Ing. ALBERTO BACCHIN
Ordine Nazionale dei Consulenti
in Proprietà Industriale
- No. 43 -

27) Uso secondo la rivendicazione 26, dove detta faujasite è la NaY-faujasite.

Per incarico

**CONSORZIO INTERUNIVERSITARIO NAZIONALE "LA
CHIMICA PER L'AMBIENTE"**

Il Mandatario

Dr. Ing. ALBERTO BACCHIN
*Ordine Nazionale dei Consulenti
in Proprietà Industriale*
— No. 68 —

